

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月22日 (22.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/87880 A1

(51) 国際特許分類:
31/428, A61P 43/00, 29/00

C07D 417/04, A61K

(74) 代理人: 弁理士 水野昭宣(MIZUNO, Akinobu); 〒150-0044 東京都渋谷区円山町22番12 ライオンズマシジョン渋谷道玄坂303 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP01/03940

(22) 国際出願日: 2001年5月11日 (11.05.2001)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-141316 2000年5月15日 (15.05.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): グレラン製薬株式会社 (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒205-8501 東京都羽村市栄町3丁目4番地3 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 青塚知士 (OTSUKA, Tomoji) [JP/JP]. 我妻永利 (WAGATSUMA, Nagatoshi) [JP/JP]. 石谷幸喜 (ISHITANI, Kouki) [JP/JP]. 加藤英明 (KATO, Hideaki) [JP/JP]; 〒205-8501 東京都羽村市栄町3丁目4番地3 グレランシリサーチセンター内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

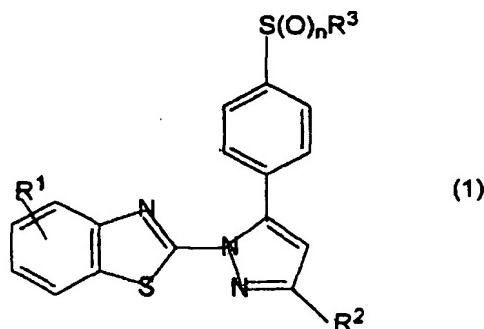
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: 1-(BENZOTHIAZOL-2-YL)PYRAZOLE DERIVATIVES AND COX-2 INHIBITORS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 1-(ベンゾチアゾール-2-イル)ピラゾール誘導体およびそれを含有するCOX-2阻害剤



(57) Abstract: Anti-inflammatory drugs are provided, which are excellent in pharmacological effects and exhibit a selective COX-2 inhibitory activity expected to relieve the side effects including gastric mucosa disorders. Specifically, compounds of the general formula (1) or medicinally acceptable salts thereof; and COX-2 inhibitors containing the compounds or the salts, wherein R¹ is hydrogen, halogeno, lower alkyl, or lower alkoxy; R² is halogenated lower alkyl or lower alkyl; R³ is lower alkyl; and n is an integer of 0 to 2.

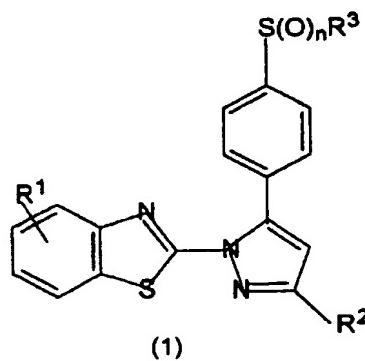
[純葉有]

WO 01/87880 A1



(57) 要約:

薬理効果に優れ、胃粘膜障害等の副作用の軽減が期待される選択的なCOX-2 阻害作用を示す抗炎症剤を提供する。一般式(1)



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R²はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、nは0～2の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩、およびそれを含有するCOX-2 阻害剤。

明細書

1 - (ベンゾチアゾール-2-イル) ピラゾール誘導体および
それを含有するCOX-2阻害剤技術分野

本発明は、シクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害作用を有する新規な1-(ベンゾチアゾール-2-イル)ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する医薬組成物に関する。本発明化合物は、炎症および炎症に伴う種々の症状の抑制、改善に有效地に使用できるものである。

背景技術

アスピリン、インドメタシンなどに代表される従来の非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)は、アラキドン酸からプロスタグランジン類を合成する酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより、炎症のケミカルメディエーターの一つであるプロスタグランジン類の生合成を抑え、抗炎症作用を発揮することが知られている。しかし、プロスタグランジン類は炎症以外に胃酸分泌の抑制、粘膜血流の増加等を始め、様々な生理作用に関わっており、従来のNSAIDは炎症以外の生理作用に関わるプロスタグランジン類の生合成も抑制するために、胃粘膜障害や腎障害などの副作用を発現する頻度が高く、しばしばその臨床利用が制限されていた。最近になって、COXにはアイソザイムが存在することが明らかになり、従来知られていた胃や腎臓等に常時存在するCOXはCOX-1と呼ばれ、新たに発見された炎症部位において誘導されるCOXはCOX-2と名付けられた。

従来のNSAIDは、このCOX-1、COX-2の両者を阻害するため前記の副作用が現れたものと考えられている。そこで、COX-2の選択的な阻害剤であれば、目的とする抗炎症作用が優位に発現され、非選択的COX阻害作用を有する従来のNSAIDで見られた前記の副作用が軽減されることが期待される。

この様な観点から、本発明者らは、抗炎症活性に優れ、前記副作用の軽減が期

待される選択的COX-2 阻害剤の探索を課題として検討を重ねた。

すなわち、これまで抗炎症作用を有する化合物としては、例えば、ピラゾール誘導体が知られており、具体的には、特開平1-52758号、特開平3-141261号および特開平5-246997号等に記載の化合物が知られている。また、PCT出願公開9515315号(WO95/15315, A1)、PCT出願公開9515316号(WO95/15316, A1)、PCT出願公開9515318号(WO95/15318, A1)およびPCT出願公開9603385号(WO96/03385, A1)等には、一部選択的なCOX-2 阻害作用を有し抗炎症活性を示すピラゾール誘導体が開示されている。

しかし、これらの化合物群も上記課題を解決する上で未だ充分なものとは言えず、薬理効果および安全性の面でさらに優れた、より選択的なCOX-2 阻害作用を示す抗炎症剤の出現が望まれていた。

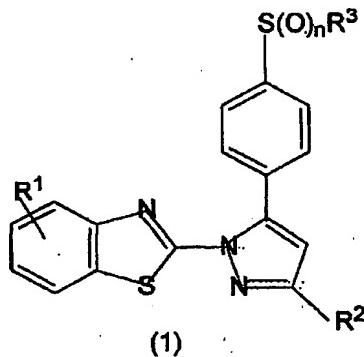
発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の化合物について検討した結果、3位もしくは5位にベンゾチアゾール基などの含窒素複素環基を有する新規なピラゾール誘導体が、選択的なCOX-2 阻害作用を示すことを見出し、既に出願した(PCT出願公開9846594号(WO98/46594, A1))。さらに今回検討を重ねた結果、1位にベンゾチアゾール基を有する新規なピラゾール誘導体が、薬理効果および安全性の面で従来のCOX-2 阻害剤よりも優れていることを見出し、本発明を完成了。

すなわち、本発明化合物は、以下に示すようにピラゾール環の1位に、ベンゾチアゾール基または置換ベンゾチアゾール基を有し、ピラゾール環の5位に、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基からなる群から選択された含イオウ置換基で置換されたフェニル基を有する化合物である。

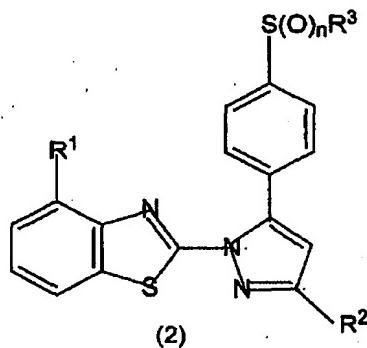
かくして、本発明は、

1) 一般式 (1)



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R²はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、nは0～2の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩；

2) 一般式 (2)



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R²はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、nは0～2の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩；

3) R²がハロ低級アルキル基で、nが1または2の整数である上記2)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩；

4) 上記1)～3)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

を含有する医薬組成物；

5) 上記1)～3)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有するCOX-2阻害剤；

6) 上記1)～3)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症剤；

7) 上記1)～3)のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症性鎮痛剤；

8) 1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール、

1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール、

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール、

1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール、

3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール、

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール、

- 3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-
5-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール、
1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5
-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール、
3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5
-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール、及び
3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-
5-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾールから成る群から選ばれた
化合物またはその医薬的に許容される塩；
9) 上記 8) に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組
成物；
10) 上記 8) に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有するCOX-2
阻害剤；
11) 上記 8) に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症
剤；
12) 上記 8) に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症
性鎮痛剤；
13) 慢性関節リウマチ、その他の膠原病に伴う関節炎、変形性関節症、変形性脊
椎症、腰痛症、腱・腱鞘炎、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、神経痛、かぜ症候群
、上気道炎、気管支炎、後陣痛、骨盤内炎症、子宮付属器炎、月経困難症、膀胱
炎、前立腺炎、前眼部炎症、手術・外傷・抜糸後の炎症、歯隨炎、歯根膜炎、帶
状疱疹、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、遠心性環状紅斑、及び痛風発作から成る
群から選ばれた疾患あるいは症状を処置するためのものであることを特徴とする
上記 4) 又は 9) 記載の組成物；および
14) 錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、注射剤、投与時に
溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤、液剤、ゲル剤、軟膏剤および
坐剤から成る群から選ばれた形態であることを特徴とする上記 5) ~ 7) 及び 10
) ~ 12) のいずれかに記載の剤を提供する。

本発明のその他の目的、特徴、優秀性及びその有する観点は、以下の記載より当業者にとっては明白であろう。しかしながら、以下の記載及び具体的な実施例等の記載を含めた本件明細書の記載は本発明の好ましい態様を示すものであり、説明のためにのみ示されているものであることを理解されたい。本明細書に開示した本発明の意図及び範囲内で、種々の変化及び／又は改変（あるいは修飾）をなすことは、以下の記載及び本明細書のその他の部分からの知識により、当業者には容易に明らかであろう。本明細書で引用されている全ての特許文献及び参考文献は、説明の目的で引用されているもので、それらは本明細書の一部としてその内容はここに含めて解釈されるべきものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明に従い、上記したようなシクロオキシゲナーゼ(COX)-2 阻害作用を有する新規な 1-(ベンゾチアゾール-2-イル)ピラゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する医薬組成物が提供される。特には、一般式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する医薬組成物、一般式(2)の化合物またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する医薬組成物、さらにそれらを含有する、COX-2 阻害剤、抗炎症剤、抗炎症性鎮痛剤などが提供される。

上記一般式(1)および(2)で表される化合物の定義において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、低級アルキル基とは、炭素原子数1～4個のアルキル基であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基またはtert-ブチル基である。上記低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～4個のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基またはtert-ブトキシ基である。

上記ハロ低級アルキル基とは、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基であり、具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基

、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘptaフルオロプロピル基、ジフルオロクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ジフルオロプロピル基、ジクロロプロピル基、プロモメチル基およびプロモエチル基等である。

本発明における好ましい化合物は、上記一般式（1）で表される化合物であるが、より好ましい化合物としては上記一般式（2）で表される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては以下の化合物が例示される。

- 1 - (ベンゾチアゾール-2-イル) - 3-ジフルオロメチル-5 - [(4-メチルチオ) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - フルオロベンゾチアゾール-2 - イル) - 5 - [(4 - メチルチオ) フェニル] ピラゾール
1 - (4 - クロロベンゾチアゾール-2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル-5 - [(4 - メチルチオ) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - メチルベンゾチアゾール-2 - イル) - 5 - [(4 - メチルチオ) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - メトキシベンゾチアゾール-2 - イル) - 5 - [(4 - メチルチオ) フェニル] ピラゾール
1 - (ベンゾチアゾール-2-イル) - 3 - ジフルオロメチル-5 - [(4 - メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - フルオロベンゾチアゾール-2 - イル) - 5 - [(4 - メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール
1 - (4 - クロロベンゾチアゾール-2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル-5 - [(4 - メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - メチルベンゾチアゾール-2 - イル) - 5 - [(4 - メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール
3 - ジフルオロメチル-1 - (4 - メトキシベンゾチアゾール-2 - イル) -

5 - [(4-メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

1 - (ベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-5 - [(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

3-ジフルオロメチル-1 - (4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -

5 - [(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

1 - (4-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-5

- [(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

3-ジフルオロメチル-1 - (4-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -5

- [(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

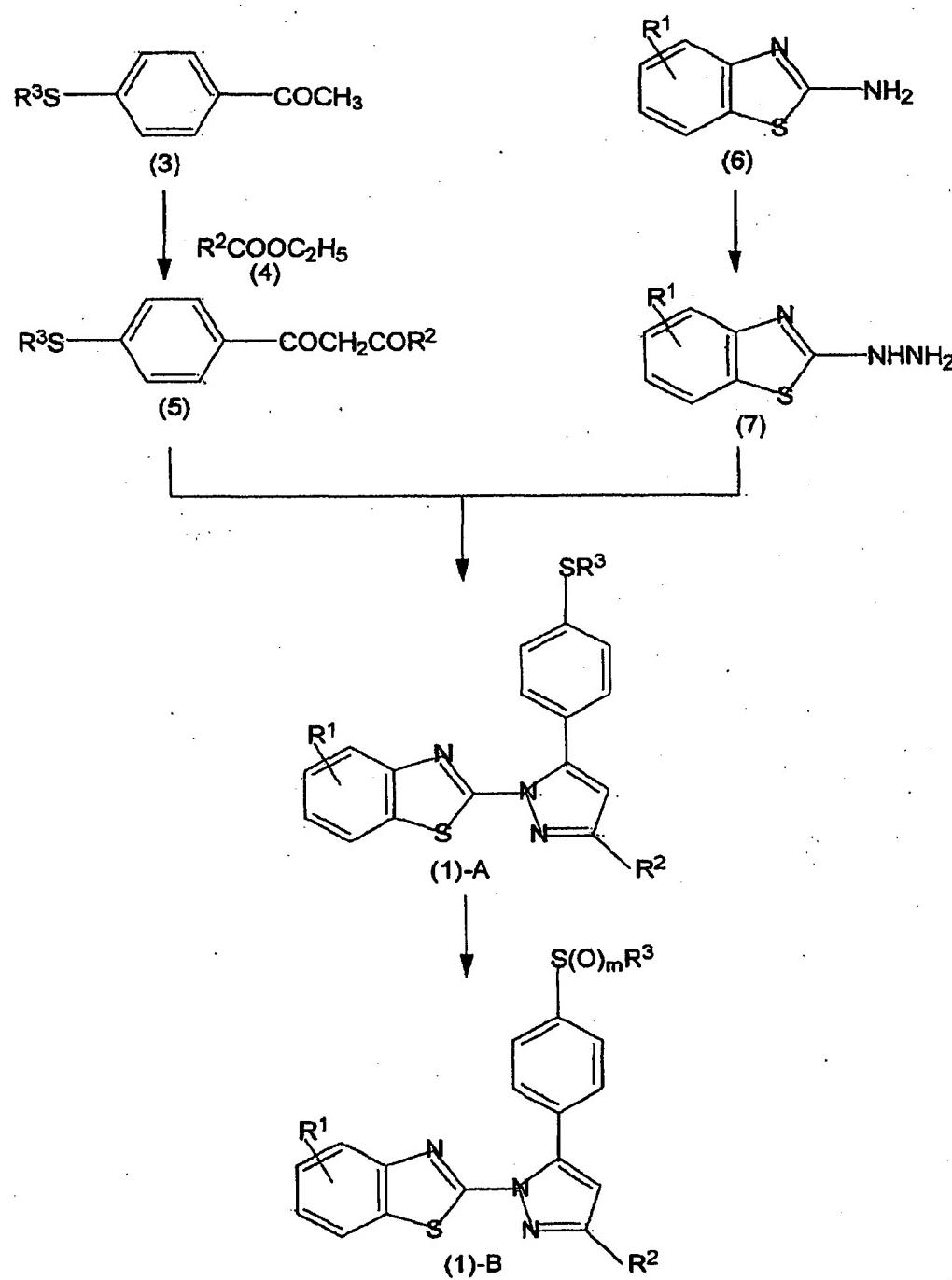
3-ジフルオロメチル-1 - (4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル) -

5 - [(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

本発明は、上記一般式(1)で表されるピラゾール誘導体の医薬的に許容される塩も含んでおり、このような塩としては、医学上もしくは薬学上からみて使用可能な無毒性ないし低毒性の無機酸および有機酸の塩が挙げられ、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸塩、酢酸塩、酒石酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば一般式(1)で表される化合物は、下記製造工程ないしその変法に従って製造することができる。

9



すなわち、まず、一般式(3) (式中、R³は前記と同様)で表される化合物と、一般式(4) (式中、R²は前記と同様)で表される化合物を、塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性気体雰囲気中で反応させることにより、一般式(5) (式中、R²およびR³は前記と同様)で表される化合物が製造される。本反応に使用される塩基は、アルカリ金属アルコキサイド、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミドなどであり、具体的な当該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができるが、溶媒の存在下に反応を行う場合は反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であり、好適なものとしては、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン等が使用される。反応温度は-80~100 °C程度であり、好ましくは-30°C~室温程度である。

一方、一般式(7) (式中、R¹は前記と同様)で表されるヒドラジン誘導体は、公知の方法 [例: EP418,845(1991)]により、一般式(6) (式中、R¹は前記と同様)で表される化合物をジアゾ化後、還元することによって製造することができる。

次いで、一般式(5)で表される化合物と一般式(7)で表される化合物またはその酸付加塩を反応させることにより、本発明化合物の一つである一般式(1)-A (式中、R¹、R²およびR³は前記と同様)で表される化合物を製造することができる。ここで、一般式(7)で表される化合物の酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の塩が挙げられる。一般式(5)で表される化合物と一般式(7)で表される化合物またはその酸付加塩との反応は、好ましくは溶媒の存在下に行われ、反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であるが、好適なものとしては、酢酸、エタノール、DMF等が使用される。反応温度は0~200 °C程度であり、好適には50°C~使用溶媒の沸点程度である。

さらに、一般式(1)-Aで表される化合物を酸化反応に付すことにより、一般式(1)-B(式中、R¹、R²およびR³は前記と同様；mは1または2の整数を示す)で表される本発明の好適な化合物を製造することができる。本反応に用いられる酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、オキソン(商品名：アルドリッヂケミカル社)、過酸化水素水、過ヨウ素酸等が挙げられる。本反応は、溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができ、溶媒の存在下に反応を行う場合は反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であるが、好適なものとして、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、水等が挙げられる。反応温度は-10~100°C程度であり、好適には0~50°C程度である。なお、上記一般式(1)-Bで表される化合物の製造法においては、使用する酸化剤の量を調節することにより、mが1および2の化合物をそれぞれ製造することができる。

本発明は、上記一般式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物および当該医薬組成物がCOX-2阻害剤および抗炎症剤である実施の形態も含む。

上記で述べたように、COXは生体内においてCOX-1およびCOX-2の2種類存在し、COX-1は胃、腎臓、血小板などに常時存在する構成酵素であり、COX-2は炎症時炎症部位に誘導される誘導酵素であることが知られている。本発明化合物は、COX-2には強い阻害作用を示すのに対し、胃、腎臓等に常在するCOX-1に対してはその阻害作用が弱いので、選択的なCOX-2阻害剤であり、胃粘膜障害、腎障害等の副作用の軽減が実現可能な抗炎症剤として有効に使用されるものである。

本発明化合物は、具体的には、上記のような選択的COX-2阻害作用により、炎症および炎症に伴う種々の症状、例えば、浮腫、腫脹、疼痛および発熱などを抑制、改善することが可能である。特に、本発明化合物は優れた鎮痛作用を示すことから、抗炎症性鎮痛剤として炎症に伴う疼痛の改善に有用である。

本発明化合物は、さらに具体的には、次のような炎症および炎症を伴う疾患の症状改善、治療に用いられる：慢性関節リウマチ、その他の膠原病に伴う関節炎、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱・腱鞘炎、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、神経痛、かぜ症候群、上気道炎、気管支炎、後陣痛、骨盤内炎症、子宮付属器炎、月経困難症、膀胱炎、前立腺炎、前眼部炎症、手術・外傷・抜糸後の炎症、歯隨炎、歯根膜炎、帶状疱疹、多形滲出性紅斑、結節性紅斑、遠心性環状紅斑、痛風発作。

上記の疾患に対して、本発明化合物は単独で、好ましくは薬剤学的に許容される添加物を加えた製剤の形で投与され、その投与経路としては、経口および注射の経路のほか、眼、直腸、皮膚等の炎症部位等への局所投与による方法が採用される。上記製剤においては、いずれの投与経路による場合も、公知の製剤添加物から選択された成分（以下「製剤成分」ということもある）を使用することができる。例えば、経口投与による場合、上記添加物としては、経口剤を構成できる製剤成分であって本発明の目的を達成し得るものならばどのようなものでも良いが、通常は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤など公知の製剤成分が選択される。具体的な経口剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤等が挙げられる。

また、注射による場合、上記添加物としては、水性注射剤もしくは非水性注射剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤等の公知の製剤成分が使用されるが、さらに投与時に溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤を構成する公知の製剤成分であっても良い。

さらに、眼、直腸、皮膚等への局所投与による場合、上記添加物としては、水性または非水性の液剤、ゲル剤、軟膏剤および坐剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン、プラスチベース、ウイテップゾル（商品名

: ダイナマイトノーベル社)などの公知の製剤成分が使用される。

上記製剤成分を使用して所望の経口剤、注射剤または局所投与剤を得るために
は、自体公知の製造法、例えば、第十三改正日本薬局方（日局XIII）記載の製造
法ないしこれに適当なモデルフィケーションを加えた製造法を採用することができる。

上記本発明医薬組成物の投与対象は哺乳動物、特にヒトであり、その投与量は
、本発明化合物の量に換算した場合、経口剤として使用する場合は、通常 5~1,
000mg(／日) 程度であり、好ましくは10~500mg(／日) 程度である。また、注射
剤として使用する場合は、 2~200mg(／日) 程度であり、好ましくは5 ~100mg(／
日) 程度である。さらに、局所投与剤として使用する場合は、通常0.5 ~200m
g(／日) 程度であり、好ましくは 1~100mg(／日) 程度である。上記投与経路お
よび投与量を具体的に決定する場合においては、患者の状態（一般的な状態、病状
、併発症の有無など）、年齢、性別、体重等を考慮してその経路および最適量が
決められる。

試験例

次に、一般式（1）で表される本発明化合物の有効性および安全性に関する薬
理試験の方法、成績について例示、説明する。なお、以下の試験例 1～3 におい
ては、対照化合物として、既に米国において医薬品として使用されているCOX-2
阻害剤のセレコキシブ [Celecoxib; 化学名 4-[5-(4-メチルフェニル)
-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンア
ミド] を用いた。

試験例 1. COX-1 およびCOX-2 阻害作用

<方法> Yanagi らの方法 [バイオケミストリー アンド ファーマコロジー^(Biochem. Pharmacol.), 25, 937-941 (1995)] に従いCOX-1 およびCOX-2 阻害
活性を測定した。すなわち、COX-1 およびCOX-2 としてカイマン・ケミカル (Ca

yman Chemical)社の部分精製酵素を、また基質としてアマシャアム (Amersham) 社の [^{14}C] -アラキドン酸を使用し、試験化合物を加えて反応後生成される [^{14}C] -プロスタグランジンE₂ の放射活性を測定し、結果を表1に示した。表1の IC₅₀ 値 (μM) はCOX-1 およびCOX-2 の酵素活性をそれぞれ 50% 抑制する試験化合物の濃度を表し、COX-1/COX-2 はそれぞれの IC₅₀ 値の比を示す。

表1

試験化合物	COX阻害活性 IC ₅₀ (μM)		COX-1/COX-2
	COX-1	COX-2	
実施例 6 の化合物	1.9	0.94	2.0
実施例 11 の化合物	3.5	0.10	3.5
実施例 12 の化合物	>100	0.23	>4.35
セレコキシブ	2.9	0.24	1.2

<結果> 表1 からわかるように、本発明化合物はCOX-2 に対して選択的な阻害活性を示している。

試験例 2. アジュバント関節炎抑制作用

<方法> Theisen-Popp らの方法 [エイジェンツ アンド アクション (Agents Actions), 42, 50-55 (1994)]を参考に、ラットアジュバント関節炎に対する効果を検討した。アジュバントとしてはディフコ(Difco) 社の *Mycobacterium butyricum* の乾燥死菌を流動パラフィンに 1% の濃度で懸濁したものを用い、雄性フィッシャーラット (1群 6匹) の右後肢足蹠皮下に 50 μl を注入することによって関節炎を惹起した。試験化合物は 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na) 水溶液に懸濁し、関節炎惹起当日から 1 日 1 回、1 または 10 mg/kg の用量で 18 日間連続経口投与した。第 18 病日に体重および左右後肢足蹠容積を測定するとともに全身状態をスコア化した。また、脾臓、胸腺を摘出して湿重量を

測定し、体重100 gあたりの相対重量を求めた。結果は表2に示した。

表2

試験化合物	投与量 (mg/kg)	体重増加抑制に対する阻害率(%)	足蹠腫脹抑制率(%)		炎症スコア抑制率(%)	相対重量の変化に対する抑制率(%)	
			右後肢	左後肢		胸腺	脾臓
実施例6 の化合物	1	10	60	88	67	43	-31
	10	60	85	100	88	85	5
実施例11 の化合物	1	47	82	102	87	81	-11
セレコキシブ	1	2.8	64	98	80	59	-21

<結果>表2からわかるように、本発明化合物は炎症足（右後肢）および非炎症足（左後肢）のいずれにおいても優れた足蹠腫脹抑制効果を示し、また、全身の炎症スコアにおいても優れた抑制作用を示した。

試験例3. アジュバント関節炎モデルラットにおける抗侵害刺激作用

<方法>Kuzunaらの方法 [ケミカル アンド ファーマシューティカル ブリタニア (Chem. Pharm. Bull.), 23, 1184-1191 (1975)]を参考に、アジュバント関節炎ラットを用いて抗侵害刺激作用を検討した。アジュバントとしてはディフコ (Difco)社のMycobacterium butyricum の乾燥死菌を流動パラフィンに1%の濃度で懸濁したものを用い、雄性フィッシャーラットの右後肢足蹠皮下に50μlを注入することによって関節炎を惹起した。3週間後、アジュバントを注入していない左後肢（非炎症足）を5回伸展させ、5回啼鳴反応を示すラットのみをその後の試験に使用した。1群5匹のラットに対して、試験化合物は0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して30 mg/kgの用量で経口投与し、その後経時的に非炎症足を5回伸

展させたときの啼鳴反応回数から抗侵害刺激作用を評価した。結果は表3に示した。

表3

試験化合物	最大効果時の啼鳴反応回数 (平均±標準誤差)	最大効果が得られたときの投与後時間 (時間)	抑制率 (%)
0.5% CMC-Na	4.8±0.2	24	4
実施例6の化合物	0.3±0.2	4	94
セレコキシブ	1.8±0.7	4	64

<結果>表3からわかるように、本発明化合物は優れた抗侵害刺激効果を示した。

試験例4. 毒性試験

<方法>マウスに対する急性毒性を検討した。雄性ICRマウス(1群5匹)に試験化合物として実施例6の化合物を300mg/kg経口投与し、1週間観察を続けた。試験化合物は0.5%CMC-Na水溶液に懸濁して投与し、0.5%CMC-Na水溶液のみを投与した群(1群5匹)を対照とした。

<結果>対照群および試験化合物投与群のいずれにおいても死亡例は認められず、両群の体重増加に有意な差は認められなかった。

実施例

以下に、参考例、実施例および製剤例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの参考例、実施例および製剤例に限定されず、本明細書の思想に基づく様々な実施形態が可能であることは理解されるべきである。

全ての実施例は、他に詳細に記載するもの以外は、標準的な技術を用いて実施

したもの、又は実施することのできるものであり、これは当業者にとり周知で慣用的なものである。

また、本明細書において、用語は、当該分野において慣用的に使用される用語の意味に基づくものである。

参考例 1

(ベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩

2-アミノベンゾチアゾール(7.5 g, 0.050 モル) を濃塩酸45 ml に懸濁し、氷冷攪拌下亜硝酸ナトリウム(4.0 g, 0.058 モル) を水20 ml に溶解した溶液を約30分を要して滴下した。滴下後さらに30分攪拌後、塩化第一スズ・2水和物(3 1.9 g, 0.141モル) を濃塩酸25 ml に溶解した溶液を5 °C以下に保ちながら攪拌下に約2時間をして滴下した。反応液より沈殿物を吸引濾取後、エチルエーテルで洗浄し、橙色粉末として(ベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩と少量の原料との混合物を10.6 g得た。得られた混合物は分離精製が困難であることより、そのまま次の工程に使用した。

以下、2-アミノベンゾチアゾールの代わりに該当するアミン誘導体を用い、上記の操作と同様もしくは一部モディフィケーションを加え次の化合物を得た。

(4-フルオロベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩

(4-クロロベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩

(4-メチルベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩

(4-メトキシベンゾチアゾールー 2-イル) ヒドラジン塩酸塩

参考例 2

4, 4-ジフルオロー 1-[4-(メチルチオ) フェニル] ブタン-1, 3-ジオン

4'-(メチルチオ) アセトフェノン(3.3 g, 0.020 モル) およびエチルジフルオロアセテート(2.7 g, 0.022 モル) をTHF 50 ml に溶解した溶液に、室温攪拌下にナトリウムメトキシド(1.29 g, 0.024モル) を少量ずつ約10分を要して加えた。さらに1時間攪拌後、溶媒を減圧留去。残留物に水を加え、10%塩酸水

溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去。残留物をn-ヘキサンより再結晶することにより、黄色結晶として4, 4-ジフルオロ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1, 3-ジオンを1.85 g (38.2 %) 得た。

融点 76-77°C / n-ヘキサン

NMR(CDCl₃) δ: 2.54(3H, s), 6.01(1H, t, J=54.4Hz), 6.52(1H, s), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.86(2H, d, J=8.6Hz), 15.48(1H, bs)

実施例 1

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール

(ベンゾチアゾール-2-イル)ヒドラジン塩酸塩(4.2 g, 粗製物)および4, 4-ジフルオロ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]ブタン-1, 3-ジオン(5.2 g, 0.02モル)の混合物をエタノール 40 ml およびDMF 30 ml の混合溶媒中で8時間加熱還流。溶媒を減圧下約20 ml まで濃縮し残留物をエタノール中で刺激することによって、淡橙色結晶として1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾールを2.0 g (31.2 %) 得た。

融点 140-141°C / エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.54(3H, s), 6.71(1H, s), 6.79(1H, t, J=54.4Hz), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.34-7.43(2H, m), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 7.77-7.83(2H, m)

以下、(ベンゾチアゾール-2-イル)ヒドラジン塩酸塩の代わりに参考例1で製造した4種のヒドラジン塩酸塩を用い、実施例1と同様に操作し、実施例2～5の化合物を製造した。

実施例2

3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-

- [(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点 150-151°C / 酢酸エチル-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.54(3H, s), 6.72(1H, s), 6.78(1H, t, J=54.4Hz), 7.09-7.16(1H, m), 7.26-7.36(4H, m), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=7.9Hz)

実施例3

1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-

- [(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点 169-170°C / 酢酸エチル-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.54(3H, s), 6.72(1H, s), 6.78(1H, t, J=54.4Hz), 7.24-7.34(3H, m), 7.44(2H, d, J=7.9Hz), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.70(1H, d, J=7.9Hz)

実施例4

3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-

- [(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点 111-113°C / エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.38(3H, s), 2.54(3H, s), 6.71(1H, s), 6.79(1H, t, J=54.4Hz), 7.23-7.31(3H, m), 7.51(2H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=7.2Hz)

実施例5

3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-

- [(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール

融点 154-155°C / 酢酸エチル-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.52(3H, s), 3.87(3H, s), 6.71(1H, s), 6.78(1H, t, J=54.4Hz), 6.90(1H, d, J=7.9Hz), 7.26-7.41(3H, m), 7.44(2H, d, J=8.6Hz)

実施例 6

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ) フェニル] ピラゾール(560 mg, 1.5ミリモル) を塩化メチレン 50 mlに溶解し、氷冷攪拌下にm-クロロ過安息香酸(350 mg, 1.5ミリモル) を10~15分を要し少量ずつ加える。さらに室温で5時間攪拌後反応液を重曹水および水で洗浄。硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去後、残留粉末をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1) に付し、さらにエタノールで再結晶することにより微黄色結晶として1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾールを460 mg (78.8 %) 得た。

融点 148~149°C/エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.82(3H, s), 6.79(1H, s), 6.81(1H, t, J=54.4Hz), 7.38~7.45(2H, m), 7.68(4H, dd, J=2.0, 7.2Hz), 7.73(4H, s), 7.83(1H, dd, J=2.0, 7.2Hz)

以下、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ) フェニル] ピラゾールの代わりに実施例2~5の化合物を用い、実施例6と同様に操作し、それぞれ実施例7~10の化合物を製造した。

実施例 7

3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル) フェニル] ピラゾール

融点 180~181°C/エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.81(3H, s), 6.80(1H, s), 6.80(1H, t, J=54.4Hz), 7.11(1H, app t, J=8.7Hz), 7.29~7.36(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(4H, m)

実施例8

1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 152-153°C/エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.79(3H, s), 6.80(1H, s), 6.80(1H, t, J=54.4Hz), 7.28(1H, app t, J=7.9Hz), 7.42(1H, d, J=6.9Hz), 7.70-7.83(5H, m)

実施例9

3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 151-152°C/エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.27(3H, s), 2.79(3H, s), 6.79(1H, s), 6.81(1H, t, J=54.4Hz), 7.21-7.29(2H, m), 7.65(1H, d, J=7.2Hz), 7.72(2H, d, J=8.5Hz), 7.77(2H, d, J=8.5Hz)

実施例10

3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール

融点 165-166°C/エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 2.79(3H, s), 3.82(3H, s), 6.79(1H, s), 6.79(1H, t, J=54.4Hz), 6.88(1H, d, J=7.9Hz), 7.29(1H, app t, J=7.9Hz), 7.42(1H, d, J=6.9Hz), 7.72(4H, s)

実施例11

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ)フェニル]ピラゾール(560 mg, 1.5ミリモル)およびm-クロロ過安息香酸(780 mg, 3.3ミリモル)を塩化メチレン20 ml に溶解し、室温で4時間

搅拌。反応液をクロロホルムで希釈後重曹水および水で洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。残留粉末をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／n-ヘキサン=1/1）に付し、さらにDMF-エタノールで再结晶することにより無色結晶として1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾールを530mg (87.2 %) 得た。

融点 195-197°C / DMF-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 3.14(3H, s), 6.81(1H, s), 6.81(1H, t, J=54.4Hz), 7.36-7.47(2H, m), 7.68(1H, d, J=7.6Hz), 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 7.85(1H, d, J=7.6Hz), 8.03(2H, d, J=8.2Hz)

以下、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルチオ) フェニル] ピラゾールの代わりに実施例2～5の化合物を用い、実施例11と同様に操作し、それぞれ実施例12～15の化合物を製造した。

実施例12

3-ジフルオロメチル-1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点 211-212°C / DMF-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 3.13(3H, s), 6.81(1H, t, J=54.4Hz), 6.83(1H, s), 7.11(1H, app t, J=8.7Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.60(1H, d, J=7.9Hz), 7.81(2H, d, J=8.5Hz), 8.05(2H, d, J=8.5Hz)

実施例13

1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-5-[(4-メチルスルホニル) フェニル] ピラゾール

融点 208-209°C / DMF-エタノール

NMR(CDCl₃) δ: 3.11(3H, s), 6.81(1H, t, J=54.4Hz), 6.83(1H, s), 7.29(1H, app

t, J=7. 9Hz), 7. 42(1H, d, J=6. 9Hz), 7. 72(1H, d, J=7. 9Hz), 7. 85(2H, d, J=8. 4Hz), 8. 06(2H, d, J=8. 4Hz)

実施例 1 4

3-ジフルオロメチル-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点 195-196°C/DMF-エタノール

NMR(CDCI₃) δ: 2. 25(3H, s), 3. 11(3H, s), 6. 81(1H, s), 6. 81(1H, t, J=54. 4Hz), 7. 19-7. 29(2H, m), 7. 65(1H, d, J=7. 5Hz), 7. 81(2H, d, J=8. 5Hz), 8. 04(2H, d, J=8. 5Hz)

実施例 1 5

3-ジフルオロメチル-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(4-メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール

融点 191-192°C/DMF-エタノール

NMR(CDCI₃) δ: 3. 11(3H, s), 3. 82(3H, s), 6. 79(1H, s), 6. 80(1H, t, J=54. 4Hz), 6. 82(1H, s), 6. 88(1H, d, J=7. 9Hz), 7. 34(1H, app t, J=8. 1Hz), 7. 42(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 78(2H, d, J=8. 4Hz), 8. 01(2H, d, J=8. 4Hz)

製剤例 1

錠剤 1錠中の処方例（全量 230mg）：本発明化合物 100mg、結晶セルロース 100mg、トウモロコシデンプン 28mg、ステアリン酸マグネシウム 2mg

上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従って錠剤を得た。

製剤例 2

カプセル剤 1カプセル中の処方例（全量 230mg）：本発明化合物 100mg、乳糖 100mg、トウモロコシデンプン 28mg、ステアリン酸マグネシウム 2mg

上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従ってカプセル剤を得た。

製剤例 3

本発明化合物 5.0 mg を生理食塩水 1.5 ml に溶解した。0.1 N の水酸化ナトリウム水溶液で pH 7 に調整した後さらに生理食塩水を加えて 2.0 ml とし、アンプルに分注した後加熱滅菌を行い注射剤を得た。

製剤例 4

微粉化した本発明化合物 10.0 mg を 70°C に加熱溶融したウイテップゾル (H-15) (ダイナマイトノーベル社製) 1.0 g の中に入れて分散したものを坐剤型に入れ、冷却固化することにより坐剤を得た。

製剤例 5

微粉化した本発明化合物 10.0 mg と白色ワセリン 1.0 g を十分に混和し、軟膏剤を得た。

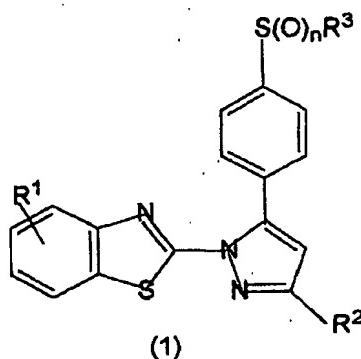
産業上の利用可能性

本発明の新規な 1-(ベンゾチアゾール-2-イル) ピラゾール誘導体は、胃、腎臓等に常在する COX-1 に対して阻害作用が弱く、炎症時炎症部位に誘導される COX-2 に対して強い阻害作用を示し、選択的に炎症部位におけるプロスタグランディン類の生合成を抑制することが可能である。したがって、本発明により選択的 COX-2 阻害剤として、優れた抗炎症作用を有し、胃粘膜障害、腎障害等の副作用の軽減が実現可能な新規化学物質を提供することができた。

本発明は、前述の説明及び実施例に特に記載した以外も、実行できることは明らかである。上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変及び変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

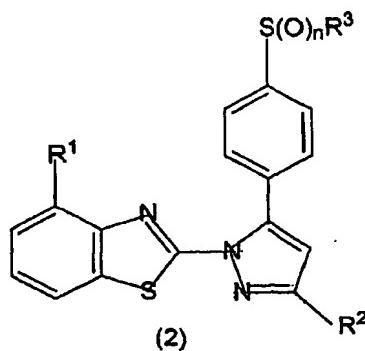
請求の範囲

1. 一般式(1)



(式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R²は、ハロ低級アルキル基または低級アルキル基、R³は、低級アルキル基、nは0～2の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

2. 一般式(2)



(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基、R²はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、nは0～2の整数である)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

3. R^2 がシハロ低級アルキル基で、n が1または2の整数である請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

4. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物。

5. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有するCOX-2 阻害剤。

6. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症剤。

7. 請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症性鎮痛剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D417/04, A61K31/428, A61P43/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D417/04, A61K31/428, A61P43/00, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPIUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5242940, A (Ortho Pharmaceutical Corporation), 07 September, 1993 (07.09.93) (Family: none)	1-7
A	EP, 155523, A1 (Nattermann A., und CIE. GmbH), 25 September, 1985 (25.09.85), & DE, 3407506, A & US, 4600722, A & DK, 8500933, A & ZA, 8501547, A & JP, 60-226878, A	1-7
A	WO, 97/27181, A1 (Searle & Co.), 31 July, 1997 (31.07.97), & AU, 9715739, A & ZA, 9700670, A & EP, 880504, A1 & NZ, 327022, A & JP, 2000-503987, A & AU, 200111100, A	1-7
A	WO, 96/06840, A1 (Merck Frosst Canada Inc.), 07 March, 1996 (07.03.96), & AU, 9532492, A & US, 5521213, A & EP, 778834, A1 & JP, 10-504829, A	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 2001 (29.06.01)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2001 (10.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03940

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/03392, A1 (Searle & Co.), 08 February, 1996 (08.02.96), & AU, 9532010, A & EP, 772606, A1 & US, 5668161, A & JP, 10-504542, A	1-7
A	EP, 178035, A1 (Fisons PLC), 16 April, 1986 (16.04.86), & AU, 8542275, A & JP, 60-246371, A & NO, 8501876, A & DK, 8502040, A & FI, 8501836, A & PT, 80435, A & ZA, 8503526, A & ES, 8609267, A & CN, 85103468, A & ES, 8705393, A & CA, 1246567, A & US, 4810719, A & IL, 75146, A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' C07D417/04, A61K31/428, A61P43/00, 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl' C07D417/04, A61K31/428, A61P43/00, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5242940 A (ORTHO PHARM. CORP.) 7.9月.1993(07.09.93) (ファミリーなし)	1-7
A	EP 155523 A1 (NATTERMANN A., UND CIE. G. M. B. H.) 25.9月.1985(2.5.09.85) & DE 3407506 A & US 4600722 A & DK 8500933 A & ZA 8501547 A & JP 60-226878 A	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 01

国際調査報告の発送日

10.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/03940

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 97/27181 A1(SEARLE & CO.) 31.7月.1997(31.07.97) & AU 9715739 A & ZA 9700670 A & EP 880504 A1 & NZ 327022 A & JP 2000-503987 A & AU 200111100 A	1-7
A	WO 96/06840 A1(MERCK FROSST CANADA INC.) 7.3月.1996(07.03.9 6) & AU 9532492 A & US 5521213 A & EP 778834 A1 & JP 10-504829 A	1-7
A	WO 96/03392 A1(SEARLE & CO.) 8.2月.1996(08.02.96) & AU 9532010 A & EP 772606 A1 & US 5668161 A & JP, 10-504542 A	1-7
A	EP 178035 A1(FISONS PLC) 16.4月.1986(16.04.86) & AU 8542275 A & JP 60-246371 A & NO 8501876 A & DK 8502040 A & FI 8501836 A & PT 80435 A & ZA 8503526 A & ES 8609267 A & CN 85103468 A & ES 8705393 A & CA 1246567 A & US 4810719 A & IL 75146 A	1-7